肠道中多不饱和脂肪酸及其衍生物研究进展

左正三[1]，郭东升[2]，纪晓俊[2]，宋萍[2]，黄和[3,]**

（1.南京北盛荣能源科技有限公司,江苏 南京 211178; 2.南京工业大学生物与制药工程学院,江苏 南京 211816；3.南京工业大学药学院,江苏 南京 211816）

摘要：肠道菌群是人体微生态学的重要组成部分，也是最大最复杂的微生态系统，在宿主的营养吸收、肠道与免疫系统发育等重要生理过程中发挥作用，与人类健康和疾病密切相关。这些共生微生物排除肠道病原体的功能主要依赖于其产生的生物活性物质，如多不饱和脂肪酸等。同时这些脂肪酸在肠道微生物的作用下能够进一步转化为具有特殊结构和功能的多不饱和脂肪酸衍生物。这些多不饱和脂肪酸衍生物对维持健康稳定的肠道菌群至关重要。此外，多不饱和脂肪酸在宿主防御和免疫中发挥了多重关键作用，包括抗癌、抗炎、抗氧化活性，以及降低肠道致病菌的竞争能力等。本文主要综述了肠道中多不饱和脂肪酸的来源及其重要的生理功能，以及肠道微生物对多不饱和脂肪酸的转化衍生机制；并提出肠道微生物是特殊多不饱和脂肪酸及衍生物生产菌株潜在的种子及基因库，以扩展功能油脂生产菌株的来源。

关键词：多不饱和脂肪酸; 肠道微生物; 生物转化; 羟基脂肪酸

Polyunsaturated fatty acids and their derivatives in the intestinal tract：a review

ZUO Zhengsan[1], GUO Dongsheng[2], JI Xiaojun[2],

SONG Ping[2], HUANG He[3,**]

（1 Nanjing North Shengrong Energy Technology Co., Ltd,Nangjing 211178,China) (2 College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China) (3 School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract： Gut microbiota is an important part of human micro-ecology, and also the largest and most complex microbial ecosystem. Gut microbiota were recently proposed to have an important role in the host nutrient absorption, the development of the intestinal immune system, and other important physiological processes. so they are closely related to human health and disease. The exclusion of enteric pathogens by these commensal microbes partially depends upon the production of bioactive compounds such as polyunsaturated fatty acids (PUFAs) el at. At the same time, these fatty acids can be further transformed into polyunsaturated fatty acid derivatives with special structure and function under the action of enteric microorganisms. These key enteric microbial byproducts are critical to maintaining a healthy gut flora. In addition, PUFAs play multiple key roles in host defense and immunity, including anti-inflammation and anti-oxidative activity, as well as the competition of intestinal pathogens. This paper mainly reviews the source of polyunsaturated fatty acids in the intestinal tract and its important physiological functions, and further introduces the transformation and derivation mechanism of intestinal microorganisms to polyunsaturated fatty acids. And it pointed out that enteric microorganisms are the production strain seed bank of special polyunsaturated fatty acids and derivatives, so increase the microbial species of functional oils production.

Key words： polyunsaturated fatty acids; biotransformation; enteric microorganism; hydroxyl fatty acids

基金项目：江苏省高等学校自然科学研究面上项目（No. 17KJB530006）、江苏高校品牌专业建设工程资助项目（No. PPZY2015B155）。

**通讯作者，电子信箱：E-mail：biotech@njtech.edu.cn。

肠道是人体最大的消化器官和最大、最复杂的微生态系统[1]。肠道微生物菌群是人体微生态学的重要组成部分，在宿主的营养吸收、肠道与免疫系统发育等重要生理过程中发挥作用，其变化与多种疾病的产生、发展和治疗密切相关[2,3]。这些共生微生物发挥的重要生理功能部分依赖于其产生的生物活性物质，如多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated fatty acids，PUFAs）等。肠道中的 PUFAs 种类繁多，主要包括ω-3 族、ω-6 族、ω-7 族和ω-9 族等脂肪酸[4,5]。这些脂肪酸也发挥着相应的生理功能，如预防痴呆及心血管疾病、抗癌、抗炎、抗氧化活性等[6,7]。同时肠道中这些脂肪酸的存在比例直接或间接的影响肠道微生态，能够改变机体肠道微生物菌群的数量和组成，影响肠道黏膜屏障生理特性和功能，而且，研究发现肠道菌群的失调与机体代谢紊乱、癌症等疾病密切相关。肠道中的 PUFAs 大多来源于膳食。美国国立卫生研究院提出要求正常成人每日 DHA 和 EPA 摄入量均不低于 220 mg，孕妇不低于 300 mg/d。2016 年，国际益生菌与益生元科学协会（ISAPP）也将多不饱和脂肪酸首次列入益生元的涵盖范围。肠道中 PUFAs 除了来源于膳食外，部分肠道微生物同样具有 PUFAs 的合成与转化功能[8]。肠道微生物 *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* 和 *Lactococcus* 等均具有合成ω-3 族、ω-6 族脂肪酸的功能，且能将 PUFAs 转化成具有独特分子结构和特殊功能的脂肪酸，这些脂肪酸已经超越了普通的多不饱和脂肪酸机构，如羟基脂肪酸、共轭脂肪酸等[9]。亚油酸（LA）和共轭亚油酸（CLA）被公认为最有益的多不饱和脂肪酸，这些特殊脂肪酸的功能已经引起了人们的广泛关注，它们改善了人类的健康，并为功能性食品和化学物质的开发提供了材料。但是，在肠道微生物群落中，这些特殊脂肪酸的合成转化机制鲜有报道。本文系统地阐述肠道中 PUFAs 的种类、生产以及其生理功能，并进一步介绍肠道微生物对 PUFAs 的转化衍生机制的相关研究进展。最后提出肠道微生物是特殊多不饱和脂肪酸及衍生物生产菌株潜在的种子和基因库，能够有效的扩展功能油脂生产菌株的来源。

1　肠道中 PUFAs 的来源于功能

1.1　肠道中常见的 PUFAs

肠道中的 PUFAs 主要来自于摄取的食物和肠道微生物的转化，这些 PUFAs 按照从甲基端开始第 1 个双键的位置不同进行分类（即ω编号分类系统），可分为ω-3 族、ω-6 族、ω-7 族和ω-9 族 PUFAs（第一个双键分别位于第 3、6、7 和 9 个碳原子上）[10,11]。常见的多不和脂肪酸如表 1-1 所示。其中ω-3 族和ω-6 族是人体自身需要，而自身又不能实现从头合成的脂肪酸，或人体自身产生的数量远远不能满足人体需要的脂肪酸，被称为人体必需脂肪酸[12]。ω-3 族 PUFAs 主要包括以亚麻酸为母体经碳链延长酶和去饱和酶作用衍化生成的α-亚麻酸（α-linolenic acid, ALA），二十碳五烯酸（Eicosapentaenoic，EPA），二十二碳六烯酸（Docosahexaenoic Acid，DHA）等；ω-6 族 PUFAs 主要包括以亚油酸为母体经碳链延长酶和去饱和酶作用衍化生成的γ-亚麻酸（γ-linolenic acid, GLA），亚油酸（Linoleic acid），花生四烯酸（Arachidonic acid，ARA）等[5,13]。在肠道中除了这些常见的 PUFAs 外，还存在一些具有特殊结构和功能的 PUFAs，如羟基脂肪酸、共轭脂肪酸等[14]。

1.2　肠道中 PUFAs 的来源

肠道作为机体重要的消化和营养吸收器官，其中包含大量外源摄取的食物和内源微生物菌群。PUFAs 是机体关键的营养物质，且大多数 PUFAs 是在机体内不能实现从头合成的脂肪酸，或合成效率低下，远远不能满足机体需求，因此这些 PUFAs 必须通过肠道吸收供给。肠道中的 PUFAs 主要来源于膳食，以及肠道微生物群落的转化衍生（见表 1-1，1-2）。研究表明，对于婴幼儿来说，其摄取的母乳中就富含的 PUFAs，如 ALA、DHA、ARA、GLA 等。同时在我们的食物原料中也富含大量的 PUFAs，亚麻籽、油菜、大豆、核桃等植物种子及坚果中富含 ALA、GLA；花生、肝脏、猪肾上腺及蛋黄等组织中富含 ARA；而早期 DHA、DPA、EPA 大多是从鱼油及海藻中提取[15-17]。

除了食物中富含 PUFAs 外，自然界中的许多微生物也能合成 PUFAs，并且主要是通过两条不同的途径完成脂肪酸合成。一条是脂肪酸合成酶途径，即 FAS 途径；另一条是聚酮合酶途径，即 PKS 途径。PKS 途径主要存在于部分海洋细菌和藻类，在低温海洋生态系统中，细菌 PUFAs 的合成部分是 PKS 酶作用的产物；而 FAS 途径是在微生物及动植物中普遍存的脂肪酸合成途径。研究表明，海洋微生物 *Schizochytrium* sp.能够通过 PKS 途径高效的合成 DHA 油脂，其油脂含量可达到 100 g/L 以上，DHA 含量大于 50%[18]；

Mortierella alpina 是通过 FAS 途径合成富含 ARA 的油脂，通过发酵条件的优化，油脂含量可达到 20 g/L，ARA 含量超过 60%[19,20]；美国 DuPont 公司同年基因工程将 *Yarrowia lipolytica* 改造成了 EPA 生产菌种。这些菌株生产 PUFAs 已远超过动植物源的 DHA 生产效率，以被应用于 PUFAs 的生产，作为膳食补充在食品行业广泛应用。同时，在庞大的肠道微生物群落中也有部分微生物能够通过这两个途径进行脂肪酸合成。1996 年日本科学家首次报导从海洋动物的肠道中分离得到了一种能够通过 PKS 生产生二十碳五烯酸（EPA）的腐败希瓦氏菌（*Shewanella putrefaciens* SCRC2378），该菌株中 EPA 含量占总脂肪酸含量的 24%～40%。并且相关研究表明如：大肠埃希菌（*Escherichi coli*）、乳酸乳球菌（*Lactococcus lactis*）、丙酮丁醇梭菌(*Clostridium acetobutylicium*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)等肠道微生物均能够通过 FAS 途径进行脂肪酸合成。

在 PUFAs 中还包含一类具有独特分子结构的稀有功能性脂肪酸，如羟基脂肪酸、共轭脂肪酸等，这些脂肪酸在肠道中也广泛存在。研究表明，这些超越普通 PUFAs 的独特 PUFAs 是通过肠道微生物群落的转化衍生而获得的[14]。在肠道厌氧微生物研究中发现，这些微生物具有独特的 PUFAs 转化衍生机制。肠道厌氧微生物能够将 PUFAs 进行异构化，如将 LA、ARA、EPA 等转化为相应的共轭脂肪酸。肠道厌氧微生物存在这独特的生物加氢途径，能够进一步将 PUFAs 还原为相应的部分饱和脂肪酸，如二十碳五烯酸（EPA）和二十碳四烯酸（ARA）分别还原为 5(*Z*), 8(*Z*), 13(*E*), 17(*Z*)-共轭二十碳五烯酸和 5(*Z*), 8(*Z*), 13(*E*)-共轭二十碳三烯酸；并且在还原过程中会产生特殊的羟基脂肪酸，如 10-羟基、13-羟基、10, 13-二羟基脂肪酸等[9]。肠道微生物 *Butyrivibrio fibrisolvens* 是第一个公认的共轭亚麻酸的生产菌种[21,22]，具有类似合成 PUFAs 等多种次级代谢产物的肠道微生物还有 *Bifidobacterium bifidum*、*Bifidobacterium breve*、*Bifidobacterium longum*、*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus casei*、*Lactobacillus plantarum*、*Lactobacillus rhamnosus*、*Lactococcus lactis* 及 *Streptococcus thermophilus* 等[23-25]。然而，这些 PUFAs 的含量和组成是由微生物在肠道的空间分布和摄入食物种类决定的（如表 2）。这些独特的 PUFAs 的功能已经引起了人们的关注，它们改善了人类的健康，并为功能性食品和化学物质开发了新的材料[14]。然而有关肠道微生物中的特殊脂肪酸代谢衍生途径鲜有文章报道。

表 1　常见 PUFAs 的来源与功能

Table 1　Common poly-unsaturated fatty acids, their sources, and functions

通用名	缩小	来源		生理功能	参考文献
		食物来源	微生物生产		
α-linolenic acid	ALA (ω-3)	亚麻籽、油菜、大豆、南瓜、豆腐、核桃等	必须通过食物摄取	降低心脏病、降低胆固醇、减少高血压、改善哮喘。	[26]
Docosahexaenoic acid	DHA (ω-3)	三文鱼、金枪鱼、沙丁鱼、贝类、母乳等	肠道微生物：*Shewanella* 等 微藻：*Chlorella,Nannochloropsis* 等	预防老年痴呆、抗癌、促进幼儿发育、有利于神经系统及心血管健康。	[27,28]
Docosapentaenoic acid	DPA (ω-3)	鲑鱼、鲱鱼、牛肉、母乳等	肠道微生物：*Shewanella* 等 微藻：*Thraustochytrium, Pavlova* 等	预防老年痴呆、抗癌、促进幼儿发育、抑制血栓形成、加强愈合反应。	[29]
Eicosapentaenoic acid	EPA (ω-3)	鱼肝、三文鱼、金枪鱼、沙丁鱼、海藻、母乳等	肠道微生物：*Shewanella*、*Pneumatophoru* 等 微藻：*Thraustochytrium, Pavlova* 等	预防老年痴呆、抗癌、促进幼儿发育、减少抑郁、减轻红斑狼疮。	[30]
Arachidonic acid	ARA (ω-6)	花生、肝脏、猪肾上腺及蛋黄等	哺乳动物可自身合成 霉菌：*Mortierella,*	促进肌肉生长、预防老年痴呆。	[31]
γ-linolenic acid	GLA (ω-6)	螺旋藻、樱草花、黑醋栗、琉璃苣、真菌油等	哺乳动物可自身合成	减轻过敏、预防高血压、预防乳腺癌、改善骨质疏松症。	[32]
Linoleic acid	LA (ω-6)	橄榄、可可、花生、油菜、杏仁、芝麻、玉米等	肠道微生物：*Bifidobacterium*、*Lactobacillus, Lactococcus* 和 *Streptococcus*	降体脂、改善血脂、抗氧化、正常糖耐量、改善血胰岛素过多症。	[33]
Oleic acid	OA (ω-9)	橄榄等	肠道微生物：*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*	降低胆固醇、预防高血压、降低乳腺癌的发病风险。	[34]

表 2　主要的肠道微生物分布于 PUFAs 的生产

Table.2　Representative gut microflora with their distribution and production of PUFAs

肠道结构分布		主要微生物	功能与活性	PUFAs 生产	参考文献
小肠	十二指肠	*Helicobacter pylori*、*Lactobacillus spp.*、*Streptococcus spp.*	肠道屏障结构、合成维生素、代谢致癌物、刺激肠道免疫、产生抗菌化合物、与病原菌形成竞争机制等	摄取多不饱和脂肪酸、合成积累异构化多不饱和脂肪酸。	[35]
	空肠	*Lactobacillus spp.*、*Streptococcus spp.*、*Staphyloccocu spp.*			
	回肠	*E. coli*、*Bacteroides spp.*、*Clostridium spp.*、*Coprococcus spp.*、*Enterococcus spp.*、*Klebsiella spp.*、*Lactobacillus spp.*、*Ruminococcus spp.*			
大肠	盲肠 结肠 直肠	*Firmicutes* Gr.、*Bacteroidetes* Gr.、*Actionobacteria* Gr.、*Verrucomicrobia* Gr.、*Proteobacteria* Gr.	分解消化纤维、生成大量脂肪酸、合成维生素等	消化膳食纤维、异构化亚麻酸、亚油酸、油酸等。	[36]

1.3 肠道中 PUFAs 的生理功能

PUFAs 作为人体所必需的脂肪酸对多种疾病具有许多生理功能。PUFAs 是细胞膜的重要组成单元，能够维持细胞正常的生理特性，参与调控细胞周期、膜结合蛋白的行为和活动，以及质膜的渗透性[37,38]。同时，在机体的部分重要组织器官中 PUFAs 含量很高，如大脑、视觉系统等[39,40]。研究表明，ω-3 脂肪酸（特别是α-亚麻酸），以及ω-6 脂肪酸已经被证明可以降低心血管疾病、遗传性疾病、痴呆、乳腺癌和前列腺癌的风险，以及抑制治病微生物在肠道中的存活和生长。亚油酸(LA)和共轭亚油酸(CLA)被公认为最有益的 PUFAs，对人类健康有广泛的益处，包括抗癌、抗炎、抗氧化和抗病原体活动[41]。在医疗保健领域应用最为广泛的 PUFAs 还有 ARA、EPA、DHA 等。ARA 是人体内二十烷酸（如前列腺素、环前列腺素、白三烯等）合成的重要前体物质，在促进大脑发育、酯化胆固醇、预防和治疗心血管疾病、抗炎症核增强免疫力等方面有重要的作用[42]。EPA 具有降低血小板凝聚，降低血脂，改善血液流变性等功能，从而对冠心病和动脉粥样硬化具有预防和降低发病风险的作用[43]。DHA 有预防心血管疾病、保护视力保健大脑、对提高记忆力、判断力、防止大脑衰老有特殊作用，并有抑癌抗炎效果[44]。

除此之外，PUFAs 在维持肠道健康也扮演着重要的角色，能够对抗食源性治病菌的感染及改善肠道健康，直接或间接的影响肠道微生态，通过调节肠道免疫来保护肠道免受病原菌的入侵和感染，进而维持肠道的基本生理特性[45]。人体肠道菌群是肠道黏膜表面天然防御机制的重要组成部分，在保护宿主抵御外源致病菌入侵方面发挥着重要作用[46]。肠道中共生和致病性细菌都需要稳定的生长环境，以开拓宿主上皮细胞，并在整个肠道增殖。肠道中共生微生物通过与致病性细菌进行营养竞争，以及产生一定的抗菌素来抑制致病微生物的粘附、增殖、生存和定居。*Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 通过合成分泌 PUFAs 并酸化周围环境来对抗致病微生物的入侵，其中包括肠出血性大肠埃希菌 *E. coli* O157:H7 (EHEC)[47]。

同时，肠道微生物可以通过自身独特的脂肪酸转化途径获得 PUFAs 的衍生物，这些衍生物能够调节对机体免疫反应和调控细胞凋亡。特别是乳酸菌，*Lactobacillus* 能够生产多种结构有益的脂质分子。对于机体的免疫功能，特别是脂肪酸是至关重要的，因为它们在能量平衡中扮演着重要的角色。在机体免疫中存在一些潜在的涉及免疫调节机制，包括基因调控，膜流动性改变和脂质过氧化物的形成，基于这些机制 PUFAs 在限制肠道致病菌，尤其是食源性致病菌中也发挥着重要作用。Sun 等通过动物实验证实了 PUFAs 再机体免疫中扮演的重要角色。研究表明 CLA 具有有效的抑制肿瘤形成、增殖和转移的过程[48]。

PUFAs 对引起食源性疾病的肠道致病微生物的抑制和清除有促进作用，这样的食源性疾病的肠道致病微生物包括：*Salmonella*、EHEC、*Campylobacter*、*Listeria monocytogenes*、*Shigella*、*Vibrio* 和 *Yersinia* 等[49]。Babu 等研究表明 ARA、ALA、DHA 能够促进鸡巨噬细胞细胞清除 *Shigella. Enteritidis*[50]。PUFAs 的对肠道致病微生物的防御功效（特别是在抑制 *Salmonella* 在肠道中增殖寄存方面）在老鼠、鸟类、鱼类、猪等多种生物体中被证实[51-54]。

2 肠道微生物对 PUFAs 的转化及其衍生机制

2.1 厌氧微生物对 PUFAs 的生物加氢作用

脂肪酸饱和代谢，即所谓的生物加氢，被认为是厌氧细菌的解毒代谢。这是厌氧微生物将有毒的游离 PUFAs 转化为低毒的游离饱和脂肪酸的生物转化过程。随着人们对健康生活的追求，为了开发饱和脂肪酸含量低、ω-3 多不饱和脂肪酸含量高以及富含具有潜在促进健康功能的共轭亚油酸的健康食品，反刍动物肠道厌氧微生物的生物加氢过程成为了近年来的研究热点。早期的研究表明，肠道厌氧微生物 *Butyrivibrio fibrisolvens* 能够将亚油酸转化为 9(*Z*), 11(*E*)-十八烯酸，并进一步转化为反式十八碳烯酸[55]。最近研究揭示了肠道厌氧微生物 *Lactobacillus. plantarum* AKU 1009a 中的详细生物加氢过程[56,57]。能够被 *Lactobacillus. plantarum AKU 1009a* 识别并作为底物利用的脂肪酸均是 C18 脂肪酸，且其结构为 9(*Z*)、12(*Z*)二烯系列。这些 9(*Z*), 12(*Z*)二烯系列脂肪酸能够进一步被 *Lactobacillus. plantarum AKU 1009a* 转化为 9(*Z*), 11(*E*)和 9(*E*), 11(*E*)二烯系列脂肪酸，并进一步饱和到 10(*E*)单烯系列脂肪酸。这些生物加氢途径还包括许多如下文所述的对脂肪酸转化的潜在反应。

2.2 肠道厌氧微生物中 PUFAs 生物加氢的基础代谢

肠道厌氧微生物 *Lactobacillus. plantarum* 中的生物加氢途径包括多种反应[56,58,59]。生物加氢的第一步反

应是在共轭亚油酸水合酶的作用下进行，将亚油酸Δ9 位的双键水合生成 10-羟基-12(*Z*)-十八烯酸；第二步反应是由共轭亚油酸脱氢酶进行催化，将 10-羟基-12(*Z*)-十八烯酸中的羟基进行脱水而生成 10-氧代-12(*Z*)-十八烯酸；第三步反应是由共轭亚油酸异构酶催化完成，将 10-氧代-12(*Z*)-十八烯酸的Δ12 位的双键进行异构化生成具有共轭酮结构的 10-氧代-11(*E*)-十八烯酸；第四步反应是在共轭亚油酸烯酮还原酶的催化下，将 10-氧代-11(*E*)-十八烯酸的Δ11 位的双键进行加氢反应而形成单键，生成 10-氧代-十八烷酸；第五步反应是在共轭亚油酸脱氢酶的催化下，将 10-氧代-十八烷酸Δ10 位的氧基团还原为羟基，生成 10-羟基-十八烷酸；最后一步反应由共轭亚油酸水合酶催化，将 10-羟基-十八烷酸Δ10 位的羟基还原，生成 9(*Z*)-十八烯酸（油酸）和 10(*E*)-十八烯酸（图 1 A、C）。

在整个多不饱和脂肪酸生物加氢的反应中存在一个支路反应，这个支路反应主要由共轭亚油酸水合酶、共轭亚油酸脱氢酶和共轭亚油酸异构酶催化完成，且共轭脂肪酸就是通过这一支路反应中三个关键酶的联合作用产生的（图 1 A、B）。该支路反应是在共轭亚油酸脱氢酶的催化下起始，共轭亚油酸脱氢酶将 10-氧代-11(*E*)-十八烯酸Δ10 位的氧基团还原生成 10-羟基-11(*E*)-十八烯酸；最后的一个反应是在共轭亚油酸水合酶的作用下，将 10-羟基-11(*E*)-十八烯酸Δ10 位的羟基还原，生成 9(*Z*), 11(*E*)-共轭亚油酸和 9(*E*), 11(*Z*)-共轭亚油酸。如α-亚麻酸、γ-亚麻酸和十八碳四烯酸等具有Δ9、Δ12 二烯系列的 C18 脂肪酸在 *Lactobacillus. plantarum* AKU 1009a 中均具有相同的转化机制，同时也表明类似的中间产物，如含有羟基、酮基、共轭和部分饱和脂肪酸，也会在这些酶的联合催化作用下产生[57]。

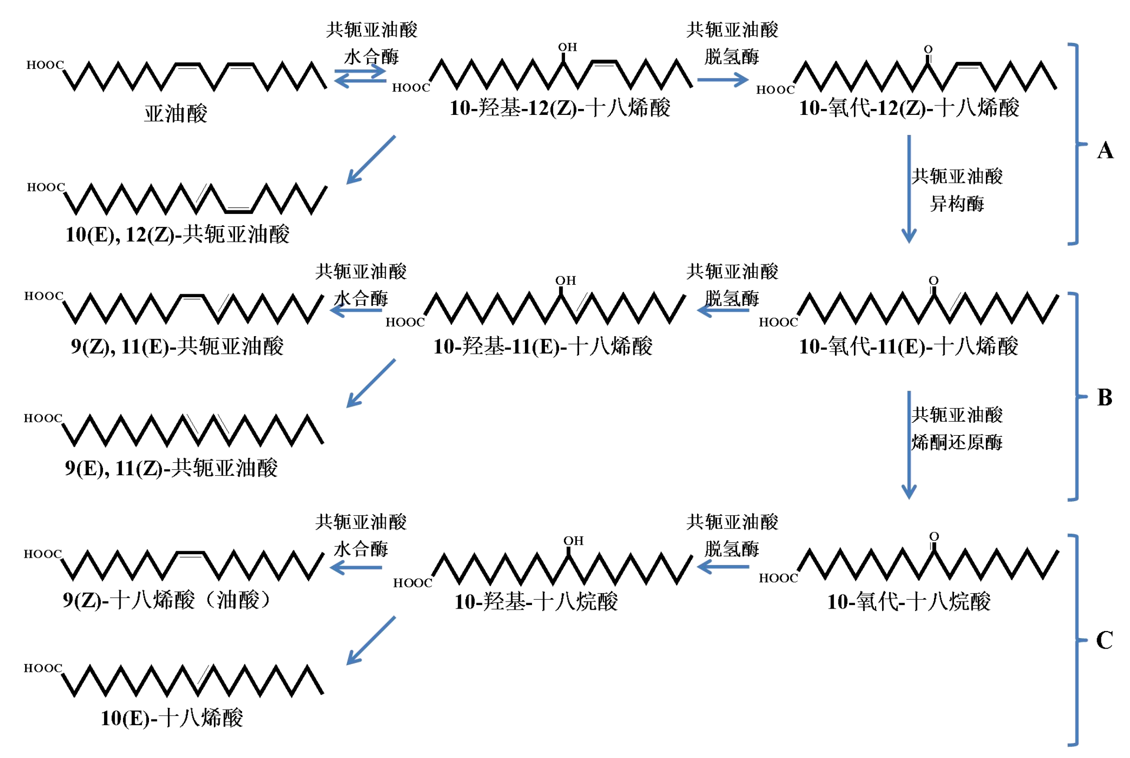


图 1　亚油酸在乳酸菌中的生物加氢途径。

Fig.1　The biohydrogenation pathway of linoleic acid in *Lactobacillus plantarum*

2.3　肠道厌氧微生物共轭脂肪酸生产

共轭脂肪酸是一类两个双键之间只有一个单键或没有插入的碳原子将两个双键分开的一类多不饱和脂肪酸（如共轭亚油酸等），共轭脂肪酸具有较强的抗氧化功能，将其作为生物有益的功能性油脂引起了广泛的关注。Kishino 等提出可以将 *Lactobacillus plantarum* AKU 1009a 作为由亚油酸转化生成共轭亚油酸的潜在生产菌株[60,61]。通过 108 h 的发酵，*Lactobacillus plantarum* 能够将 12%（w/v）的亚油酸转化生成 40 mg/mL 共轭亚油酸，其摩尔转化率为 12%；所生产的油脂中共轭亚油酸占总油脂的 50%，且共轭亚油酸以游离的形式存在，其中 9(*Z*), 11(*E*)-共轭亚油酸和 9(*E*), 11(*Z*)-共轭亚油酸的含量分别为 38%和 62%（图 2 A）。乳酸菌也存在类似的油脂转化形式，它能够将α-亚麻酸、γ-亚麻酸等转化为相应的共轭脂肪酸[62,63]。

通过α-亚麻酸转化生成的共轭脂肪酸主要有：9(*Z*), 11(*E*), 15(*Z*)共轭亚麻酸和 9(*E*), 11(*E*), 15(*Z*) -共轭亚麻酸。通过γ-亚麻酸转化生成的共轭脂肪酸主要有：6(*E*), 9(*E*), 11(*Z*)-共轭亚麻酸和顺-6(*Z*)-反-9(*E*), 11(*E*)-共轭亚麻酸（图 2 B）。还有研究表明，在 *Escherichia coli* 中转化过表达水合酶、脱氢酶和异构酶，也能够进一步提高共轭脂肪酸的生产效率[58]。

基于羟基脂肪酸作为共轭亚麻酸合成的中间产物被发现后，利用乳酸菌转化合成羟基脂肪酸的研究也随即开展。乳酸菌能够将蓖麻油酸（12-羟基-9(*Z*)-十八烯酸）转化为共轭亚麻酸（即 9(*Z*), 11(*E*)-共轭亚油酸和 9(*E*), 11(*Z*)-共轭亚油酸的混合物）[64]。同时，*Lactobacillus plantarum* 也是利用蓖麻油酸转化生产共轭亚麻酸的备选催化菌株[65]。将游离的蓖麻油酸作为底物，利用 *Lactobacillus plantarum* 作为催化载体生产共轭亚麻酸的反应中，通过 90 h 的催化反应，3.4 mg/mL 的蓖麻油酸转化为 2.4 mg/mL 的共轭亚麻酸，蓖麻油酸转化率可达到 71%；获得共轭亚麻酸主要以游离的形式存在，其中 9(*Z*), 11(*E*)-共轭亚油酸和 9(*E*), 11(*Z*)-共轭亚油酸所占比例分别为 21%和 79%。在蓖麻油中蓖麻油酸含量丰富。大量的研究表明在脂肪酶存在的条件下，蓖麻油可以作为乳酸菌转化生产共轭亚麻酸的高效底物[66]。

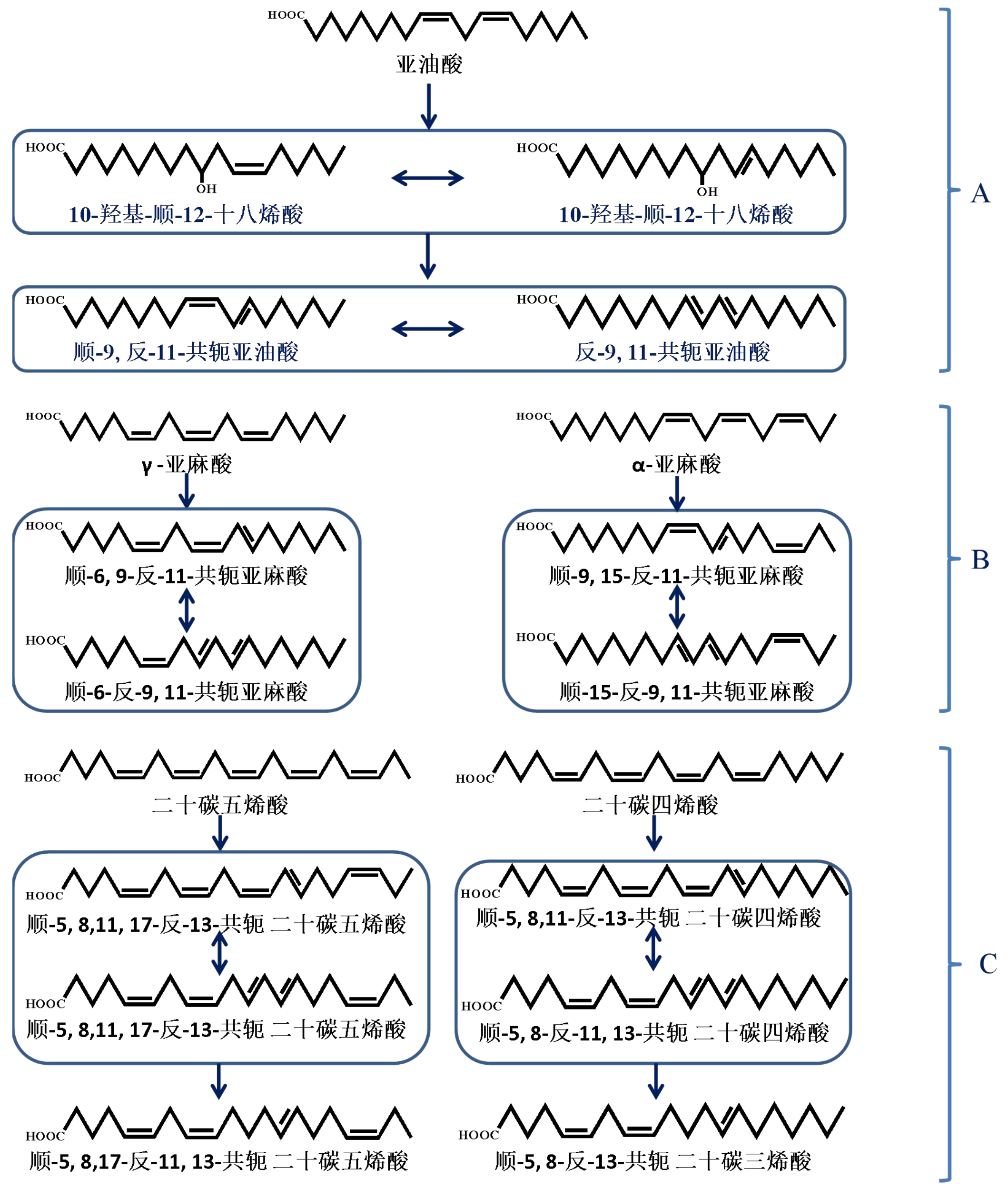


图 2　厌氧细菌中共轭脂肪酸和部分 PUFAs 合成途径

Fig.2　The pathways for the conjugated fatty acids and partially PUFAs synthesis in anaerobic bacteria

2.4 肠道厌氧微生物羟基脂肪酸的生产

羟基脂肪酸是肠道微生物进行脂肪酸转化的一个重要中间产物，特别是羟基脂肪酸的酯化结构具有重要的药物用途。其中，3-羟基脂肪酸酯在预防和治疗线粒体损伤疾病、预防和疗脑萎缩相关疾病及补充脑能量供应的产品中广泛应用。大多数肠道微生物具有合成羟基脂肪酸的代谢途径。在大肠杆菌中过表达共轭亚麻酸水合酶（催化脂肪酸饱和的第一步反应），利用该转化菌进行羟基脂肪酸的合成。通过发酵条件的优化，该转化菌能将油酸转化为10-羟基-十八烷酸，10-羟基-十八烷酸的产量可达到30 g/L，转化率达到90%，且这些10-羟基-十八烷酸具有严格的S-构型。在乳酸菌中也存在类似的合成羟基脂肪酸的代谢途径。并且，研究乳酸菌能够利用具有9(*Z*), 12(*Z*)系列非共轭十八烯酸合成一系列不同的羟基脂肪酸，其中包括二羟基脂肪酸，如：10-羟基、13-羟基、10, 13-二羟基脂肪酸[67]。

2.5 肠道厌氧微生物还原长链PUFAs过程中关键中间产物

作为一类重要的肠道微生物 *Clostridium bifermentans* 能够将二十碳五烯酸（EPA）和二十碳四烯酸（ARA）分别还原为5(*Z*), 8(*Z*), 13(*E*), 17(*Z*)-共轭二十碳五烯酸和5(*Z*), 8(*Z*), 13(*E*)-共轭二十碳三烯酸（图2 C）[68]。类似的反应也存在于具有(*Z*), (*Z*)系列非共轭结构的ω-6、ω-9族C18和C20脂肪酸中（如：α-亚麻酸、γ-亚麻酸、双高γ-亚麻酸等），这些ω-6、ω-9族(*Z*), (*Z*)系列非共轭脂肪酸被转化为ω-7族(*E*)单烯酮脂肪酸。通过结构鉴定，*Clostridium bifermentans* 在EPA还原过程中产生了一系列的中间产物，主要为EPA的共轭异构体，如：5(*Z*), 8(*Z*),11(*Z*), 13(*E*), 17(*Z*)-共轭二十碳五烯酸和5(*Z*), 8(*Z*),11(*E*), 13(*E*), 17(*Z*)-共轭二十碳五烯酸（图2 C）。类似的代谢过程也存在于 *Clostridium bifermentans* 对ARA的转化过程中，在ARA还原为5(*Z*), 8(*Z*), 13(*E*)-共轭二十碳三烯酸过程中的重要中间产物有5(*Z*), 8(*Z*), 11(*Z*), 13(*E*)-共轭二十碳四烯酸和5(*Z*), 8(*Z*), 11(*E*), 13(*E*)-共轭二十碳四烯酸（图2 C）。

3 结语

多不饱和脂肪酸及其衍生物在维持肠道健康中扮演着重要的角色，特别是在对抗食源性治病菌的感染及改善肠道健康方面，且直接或间接的影响肠道微生态的平衡。多不饱和脂肪酸及其衍生物是通过调节肠道免疫来保护肠道免受病原菌的入侵和感染，进而维持肠道的基本生理特性。这为肠道疾病发生机制的研究提供新的思路，对相关疾病的防治提供了新方法。肠道中的多不饱和脂肪酸及其衍生物不只是从食物中摄取，大多数的肠道微生物也具有合成多不饱和脂肪酸代谢途径，并且部分肠道微生物能够通过一系列的衍生化机制将多不饱和脂肪酸转化为具有特殊结构和生理功能的稀有脂肪酸，如羟基脂肪酸等。本文详细的阐明了这种脂肪酸转化衍生机制，具有这些机制的肠道微生物将是稀有脂肪酸的生产菌株种子库，为稀有脂肪酸代谢途径的改造提供了丰富的基因元件库，以增加功能多不饱和脂肪酸生产菌株的来源。

参考文献

[1] Yun Y, Yin H, Gao Z, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats. *PloS one.* 2017;12(12):e0190194.
[2] Peng M, Biswas D. Short chain and polyunsaturated fatty acids in host gut health and foodborne bacterial pathogen inhibition. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017;57(18):3987-4002.
[3] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. Nature Reviews Microbiology. 2013;11(4):227-238.
[4] Oliveira M R, Nabavi S F, Nabavi S M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and mitochondria, back to the future. Trends in Food Science & Technology. 2017;67:76-92.
[5] Ward O P, Singh A. Omega-3/6 fatty acids: Alternative sources of production. Process Biochemistry. 2005;40(12):3627-3652.
[6] Murri M, Leiva I, Gomezzumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. Bmc Medicine. 2013;11(1):46.
[7] Muhlroth A, Li K, Rokke G, et al. Pathways of lipid metabolism in marine algae, co-expression network, bottlenecks and candidate genes for enhanced production of EPA and DHA in species of Chromista. Marine drugs. 2013;11(11):4662-4697.
[8] Pereira S A, Jerã´nimo G T, Marchiori NC, et al. Tadpoles fed supplemented diet with probiotic bacterium isolated from the intestinal tract of bullfrog Lithobates catesbeianus: Haematology, cell activity and electron microscopy. Microbial Pathogenesis. 2017; 114:255-263
[9] Ogawa J, Kishino S, Yonejima Y. Intestinal tract-protecting agent containing hydroxylated fatty acid: Patent, US9539229; 2017.
[10] Ren L J, Zhuang X Y, Chen S L, et al. Introduction of omega-3 Desaturase Obviously Changed the Fatty Acid Profile and Sterol Content of *Schizochytrium* sp. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2015;63(44):9770-9776.
[11] Gong Y, Liu J, Jiang M, et al. Improvement of Omega-3 Docosahexaenoic Acid Production by Marine Dinoflagellate

Crypthecodinium cohnii Using Rapeseed Meal Hydrolysate and Waste Molasses as Feedstock. *PloS one.* 2015;10(5):e0125368.
[12] Guo D S, Ji X J, Ren L J, et al. Improving docosahexaenoic acid production by *Schizochytrium* sp. using a newly designed high-oxygen-supply bioreactor [J]. *AIChE Journal*, 2017, 63(10): 4278-4286.
[13] Ji X J, Ren L J, Nie Z K, et al. Fungal arachidonic acid-rich oil: research, development and industrialization. Critical Reviews in Biotechnology. 2014;34(3):197-214.
[14] Ogawa J, Sakuradani E, Kishino S, et al. Microbial Production of Functional Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives. 2014:207-218.
[15] Xie D M, Miller E, Tyreus B, et al. Sustainable Production of Omega-3 Eicosapentaenoic Acid by Fermentation of Metabolically Engineered *Yarrowia lipolytica*. 2016:17-33.
[16] Xue Z, Sharpe P L, Hong S P, et al. Production of omega-3 eicosapentaenoic acid by metabolic engineering of *Yarrowia lipolytica*. Nature Biotechnology. 2013;31(8):734-740.
[17] Pohndorf R S, Camara Á S, Larrosa A P Q, et al. Production of lipids from microalgae *Spirulina* sp.: Influence of drying, cell disruption and extraction methods. Biomass & Bioenergy. 2016;93:25-32.
[18] Guo D S, Ji X J, Ren L J, et al. Development of a scale-up strategy for fermentative production of docosahexaenoic acid by *Schizochytrium* sp [J]. Chemical Engineering Science, 2017, 176: 600–608
[19] Zhang A H, Ji X J, Wu W J, et al. Lipid Fraction and Intracellular Metabolite Analysis Reveal the Mechanism of Arachidonic Acid-Rich Oil Accumulation in the Aging Process of Mortierella alpina. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2015;63(44):9812-9819.
[20] Ji X J, Zhang A H, Nie Z K, et al. Efficient arachidonic acid-rich oil production by *Mortierella alpina* through a repeated fed-batch fermentation strategy. Bioresource Technology. 2014;170:356-360.
[21] Jiang, Björck, Fondén. Production of conjugated linoleic acid by dairy starter cultures. Journal of Applied Microbiology. 1998;85(1):95-102.
[22] Coakley M, Ross R P, Nordgren M, et al. Conjugated linoleic acid biosynthesis by human‐derived Bifidobacterium species. Journal of Applied Microbiology. 2003;94(1):138-145.
[23] Guarner F, Malagelada J R. Gut flora in health and disease. Lancet. 2003;361(9356):512-519.
[24] Vedantam G, Hecht D W. Antibiotics and anaerobes of gut origin. Current Opinion in Microbiology. 2003;6(5):457-461.
[25] Khanna S, Tosh pk. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. Mayo Clinic Proceedings. 2014;89(1):107-114.
[26] Galli C, Risé P. Fish consumption, omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. The science and the clinical trials. Nutrition & Health. 2009;20(1):11.
[27] Yashodhara B M, Umakanth S, Pappachan JM, et al. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. Postgraduate Medical Journal. 2009;85(1000):84.
[28] Weaver K L, Ivester P, Seeds M, et al. Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. Journal of Biological Chemistry. 2009;284(23):15400.
[29] Abedi E, Sahari M A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. Food Science & Nutrition. 2014;2(5):443–463.
[30] Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2010;13(2):125.
[31] Brinton E A, Mason R P. Prescription omega-3 fatty acid products containing highly purified eicosapentaenoic acid (EPA). Lipids in Health and Disease. 2017;16(1):23.
[32] Simopoulos A P. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. Molecular Neurobiology. 2011;44(2):203-215.
[33] Vanhala M, Saltevo J, Soininen P, et al. Serum omega-6 polyunsaturated fatty acids and the metabolic syndrome: a longitudinal population-based cohort study. American Journal of Epidemiology. 2012;176(3):253-260.
[34] Terã S, Barcelã-coblijn G, Benet M, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008;105(37):13811-13816.
[35] Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. Annual Review of Microbiology. 2010;65(65):411-429.
[36] Besten G D, Eunen K V, Groen A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. Journal of Lipid Research. 2013;54(9):2325-2340.
[37] Guo D S, Ji XJ, Ren L J, et al. Development of a real-time bioprocess monitoring method for docosahexaenoic acid production by *Schizochytrium* sp. Bioresource Technology ogy. 2016;216:422-427.
[38] Hu X C, Ren L J, Chen S L, et al. The roles of different salts and a novel osmotic pressure control strategy for improvement of DHA production by *Schizochytrium* sp. Bioprocess and Biosystems Engineering. 2015;38(11):2129-2136.
[39] Khozin-goldberg I, Iskandarov U, Cohen Z. LC-PUFA from photosynthetic microalgae: occurrence, biosynthesis, and prospects in biotechnology. Applied Microbiology and Biotechnology. 2011;91(4):905.
[40] Plourde M, Cunnane S C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. Applied physiology, nutrition, and metabolism. 2007;32(4):619.
[41] Macouzet M, Lee B H, Robert N. Genetic and structural comparison of linoleate isomerases from selected food-grade bacteria. Journal of Applied Microbiology. 2010;109(6):2128-2134.
[42] Liu X, Ji X, Zhang H, et al. Development of a defined medium for arachidonic acid production by *Mortierella alpina* using a visualization method. Applied Biochemistry and Biotechnology. 2012;168(6):1516-1527.
[43] Wang C, Yang X, Ma H, et al. Production of eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n-3) in maize (Zea mays L.) through the alternative Δ8 desaturation pathway mediated by particle bombardment. Acta Physiologiae Plantarum. 2017;39(5):110.
[44] Ryckebosch E, Bruneel C, Termote-verhalle R, et al. Nutritional evaluation of microalgae oils rich in omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids as an alternative for fish oil. Food Chemistry. 2014;160:393-400.
[45] Louis P, Hold G L, Flint H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. Nature Reviews Microbiology.

2014;12(10):661-672.
[46] Harrison L M, Balan K V, Babu U S. Dietary Fatty Acids and Immune Response to Food-Borne Bacterial Infections. Nutrients. 2013;5(5):1801-1822.
[47] Shin R, Suzuki M, Morishita Y. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. Journal of Medical Microbiology. 2002;51(3):201-206.
[48] Sun Y, O'riordan M X D. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain fatty Acids. Advances in Applied Microbiology. 2013;85:93-118.
[49] Peng M, Aryal U, Cooper B, et al. Metabolites produced during the growth of probiotics in cocoa supplementation and the limited role of cocoa in host-enteric bacterial pathogen interactions. Food Control. 2015;53:124-133.
[50] Babu U, Wiesenfeld P, Gaines D, et al. Effect of long chain fatty acids on Salmonella killing, superoxide and nitric oxide production by chicken macrophages. Internat J Food Microbiol. 2009;132(1):67-72.
[51] Lacharme-lora L, Chaloner G, Gilroy R, et al. B lymphocytes play a limited role in clearance of Campylobacter jejuni from the chicken intestinal tract. Scientific Reports. 2017;7:45090.
[52] Garner C D, Antonopoulos D A, Wagner B, et al. Perturbation of the small intestine microbial ecology by streptomycin alters pathology in a Salmonella enterica serovar typhimurium murine model of infection. *Infect Immunity.* 2009;77(7):2691-2702.
[53] Sunkara L T, Jiang W, Zhang G. Modulation of antimicrobial host defense peptide gene expression by free fatty acids. *PloS one*. 2012;7(11):e49558.
[54] Willamil J, Creus E, Pãrez J F, et al. Effect of a microencapsulated feed additive of lactic and formic acid on the prevalence of Salmonella in pigs arriving at the abattoir. Archives of Animal Nutrition. 2011;65(6):431-444.
[55] Kepler C R, Tove S B. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids iii. purification and properties of a linoleate δ12-cis,δ11-trans-isomerase from butyrivibrio fibrisolvens. Journal of Biological Chemistry. 1967;246(16):5686-5692.
[56] Kishino S, Takeuchi M, Park SB, et al. Polyunsaturated fatty acid saturation by gut lactic acid bacteria affecting host lipid composition. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(44):17808-17813.
[57] Kishino S, Ogawa J, Yokozeki K, et al. Microbial production of conjugated fatty acids. Lipid Technology. 2010;21(8-9):177-181.
[58] Kishino S, Park S B, Takeuchi M, et al. Novel multi-component enzyme machinery in lactic acid bacteria catalyzing C=C double bond migration useful for conjugated fatty acid synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;416(1–2):188-193.
[59] Kishino S, Ogawa J, Yokozeki K, et al. Linoleic acid isomerase in *Lactobacillus plantarum* AKU1009a proved to be a multi-component enzyme system requiring oxidoreduction cofactors. Bioscience, Biotechnology, & Biochemistry. 2011;75(2):318-322.
[60] Kishino S, Ogawa J, Ando A, et al. Structural analysis of conjugated linoleic acid produced by *Lactobacillus plantarum*, and factors affecting isomer production. Bioscience, Biotechnology, & Biochemistry. 2003;67(1):179-182.
[61] Kishino S, Ogawa J, Ando A, et al. Ricinoleic acid and castor oil as substrates for conjugated linoleic acid production by washed cells of *Lactobacillus plantarum*. Bioscience, Biotechnology, & Biochemistry. 2002;66(10):2283-2286.
[62] Kishino S, Ogawa J, Ando A, et al. Microbial production of conjugated γ - linolenic acid from γ - linolenic acid by *Lactobacillus plantarum* AKU 1009a. Journal of Applied Microbiology. 2010;108(6):2012-2018.
[63] Kishino S, Ogawa J, Ando A, et al. Conjugated α - linolenic acid production from α - linolenic acid by *Lactobacillus plantarum* AKU 1009a. European Journal of Lipid Science and Technology. 2003;105(10):572-577.
[64] Kishino S, Ogawa J, Omura Y, et al. Conjugated linoleic acid production from linoleic acid by lactic acid bacteria. Journal of the American Oil Chemists' Society. 2002;79(2):159-163.
[65] Ando A, Ogawa J, Kishino S, et al. CLA production from ricinoleic acid by lactic acid bacteria. Journal of the American Oil Chemists' Society. 2003;80(9):889-894.
[66] Ando A, Ogawa J, Kishino S, et al. Conjugated linoleic acid production from castor oil by *Lactobacillus plantarum* JCM 1551. Enzyme and Microbial Technology. 2004;35(1):40-45.
[67] Takeuchi M, Kishino S, Tanabe K, et al. Hydroxy fatty acid production by *Pediococcus* sp. European Journal of Lipid Science and Technology. 2013;115(4):386–393.
[68] Ogawa J, Kishino S, Ando A, et al. Production of conjugated fatty acids by lactic acid bacteria. Journal of Bioscience and Bioengineering. 2005;100(4):355.